

<https://helda.helsinki.fi>

Psykedeelien kliiniset mahdollisuudet ja biologiset mekanismit

Hynninen, Elina

2020

Hynninen , E , Moliner , R , Ekelund , J , Korpi , E R & Elsilä , L 2020 , ' Psykedeelien kliiniset mahdollisuudet ja biologiset mekanismit ' , Duodecim , Vuosikerta. 136 , Nro 13 , Sivut 1531-1539 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo15480.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/331945>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

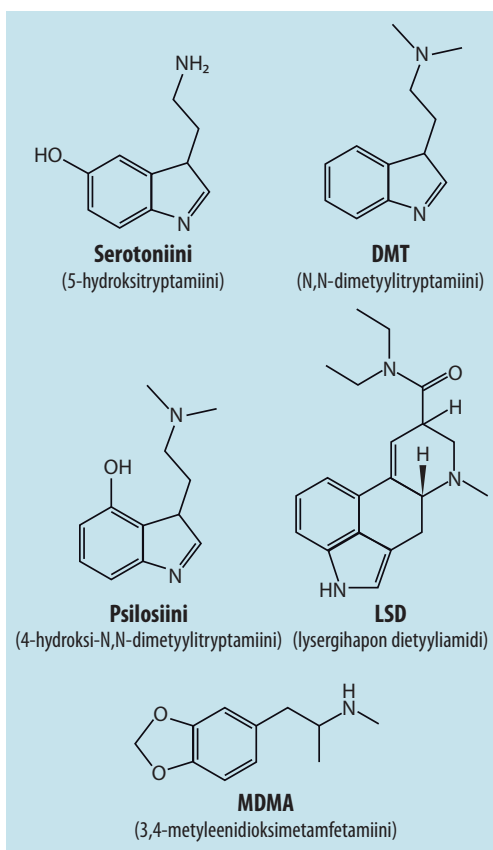
Elina Hynninen, Rafael Moliner, Jesper Ekelund, Esa R. Korpi ja Lauri Elsilä

Psykedeelien kliiniset mahdollisuudet ja biologiset mekanismit

Psykedeelit eli serotonergiset hallusinogeenit ovat viime vuosikymmenen aikana keränneet yhä enemmän kiinnostusta neurobiologisessa ja psykiatrisessa tutkimuksessa. Psykedeeleillä on alustavan näytön perusteella positiivisia vaikutuksia masennuksen ja ahdistuksen sekä riippuvuuksien ja kivun hoidossa. Psykedeelien vaikutuksen tärkein molekulaarinen mekanismi on serotoniinireseptorin (5-HT_{2A}-reseptorin) aktivointi. Subjektiiivisesti koetut sekä hoidolliset vaikutukset välittynevät useita eri välittäjäaineita käyttävien hermoratojen toiminnallisten muutosten kautta. Näiden muutosten mekanismeja ei toistaiseksi tunneta. Psykedeelit muun muassa vähentävät aivojen tärkeiden yhteyskeskusten aktiivisuutta sekä mahdollisesti lisäävät hermosolujen muovautuvuutta.

Psykedeelit ovat voimakkaasti havaintokykyyn, mielialaan ja tietoisuuteen vaikuttavia huumausaineiksi luokiteltuja psykoaktiivisia yhdisteitä (1,2). Luonnossa kasveissa ja sienissä esiintyvät psykedeelit, kuten *Psilocybe*-suvun sienissä esiintyvä psilosybiini, ovat olleet kulttuurillisesti ja uskonnollisesti merkittäviä kautta historian (3). Tunnetuimpiin psykedeeleihin kuuluu lysergihapon dietyyliamidi eli LSD. Se on puolisynteettinen aine, jonka lähtömateriaalina käytetään rukiin torajyvissä esiintyvistä *Claviceps purpurea* -sienestä eristettyjä lysergiamideja, kuten ergotamiinia. LSD:n voimakkaat psykoaktiiviset ominaisuudet löydettiin sattumalta noin viisi vuotta ensisyntetisoinnin jälkeen, vuonna 1943 (4).

Psykedeelien lääketieteellisistä mahdollisuuksista kiinnostuttiin psykiatrian alalla 1950-luvulla, ja 1960-luvun puoliväliin asti suoritettiin noin tuhat kliinistä tutkimusta pääosin LSD:n vaikutuksista (2,3,5). Psykedeelien vahva negatiivinen liittäminen vastakulttuuriin, niiden vaikutusten huono ymmärtäminen ja huoli väärinkäytöstä sekä käytön toksisuudesta johtivat psykedeelien saatavuuden tarkkaan säätelyyn (6,7). Myös prekliininen tutkimus loppui lähes täysin, ja siten näiden aineiden lääketieteelliset mahdollisuudet sivuutettiin.



KUVA 1. Artikkelissa käsiteltyjen aineiden molekyyli-rakenteita.

Psykedeelitutkimus alkoi 2000-luvulla kiinnostaa tutkijoita uudestaan (2). Uusien alustavien tutkimusten tulokset ovat myötäilleet 70 vuoden takaisia tuloksia psykedeelien hoidollisten ominaisuuksien osalta (3). Kliinisissä tutkimuksissa on saatu alustavaa näyttöä LSD:n ja psilositybiinin positiivisista vaikutuksista osalla potilaista masennuksen ja lähestyvään kuolemaan liittyvän ahdistuneisuuden sekä alkoholi- ja nikotiiniriippuvuuden hoidossa (2). **KUVASSA 1** esitetään tässä katsauksessa käsiteltyjen aineiden molekyylikaavoja.

Yksilölliset vaikutukset ja haitat

Kyky muokata ajattelua ja tunteita unenomaisella tavalla erottaa psykedeelit muista huumausaineista (1). Psykedeelien voimakkaisiin psykologisiin vaikutuksiin lukeutuvat muun muassa lisääntynyt hyvinolon tunne, joka voi hetkessä vaihtua voimakkaaseen ahdistukseen. Muutokset omassa kehonkuvassa ja ympäröivän maailman havainnoinnissa (erityisesti voimakkaat näköaistimuksen muutokset) sekä eri aisti-informaatioiden sekoittuminen keskenään ja muutokset ajantajussa ovat yleisiä (1,4).

Psykedeelien aikaansaama kokemus riippuu vahvasti käyttäjän omasta mielentilasta ja käytönaikaisesta ympäristöstä, minkä vuoksi niiden yksilölliset vaikutukset ja myös haitat voivat vaihdella voimakkaasti (8). Kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin käytönaikaisen ympäristön vaikutusta psykedeelihoidon tehokkuuteen soittamalla tutkimushenkilöille mieluisaa musiikkia masennuksen hoitoon tarkoitetun psilositybiinivasteisen terapian yhteydessä (9). Tämä lisäsi niin kutsuttujen huippukokemusten esiintymistä ja paransi kliinisiä tuloksia verrattuna tilanteeseen, jossa terapian yhteydessä soitettiin tutkimushenkilölle epämieluisia tai tunnetilaan sopimatonta musiikkia (9).

Psykedeelit stimuloivat sekä autonomisen hermoston parasympaattista että sympaattista osaa (4). Sympaattinen aktivaatio saa aikaan mustuaisten laajenemista, sykkeen kiihtymistä ja verenpaineen nousua (10). Verengluokosipitoisuus saattaa suurentua, kehon lämpötila nousta hieman ja hikoilu lisääntyä. Parasympaattinen aktivaatio puolestaan saa aikaan syl-

jenerityksen lisääntymistä sekä punastumista. Pahoinvointia voi esiintyä. Motorisista vaikutuksista huomattavaa on jänneheijasteiden kostoneminen (4).

Psykedeelieja pidetään fysiologisesti turvalisina aineina verrattuna muihin huumausaineisiin (1). Suoraan psykedeelien yliannoksiin liittyviä kuolemia tunnetaan vain kaksi (5). Vakavimmat dokumentoidut yliannostapaukset ovat aiheuttaneet oksentelua, kuumetta, veren hyytymishäiriöitä, sympaattista yliaktiivisuutta ja lyhyitä koomajaksoja. Psykedeelit eivät aiheuta fyysisiä vieroitusoireita (1).

Valvomattomissa olosuhteissa psykedeelien käyttäjä voi kuitenkin ajautua voimakkaiden psyykkisten vaikutusten alaisena vaarallisiin tilanteisiin ja onnettomuuksiin, mistä on julkaistu tapausesimerkkejä (5). ICD-10-tautiluokitus tunnistaa joukon hallusinogeneihin liittyviä haittoja. Näitä ovat erityisesti pitkittyneet psykoottiset reaktiot, akuutit kielteiset psykologiset kokemukset sekä psykedeelien akuuttien vaikutusten jälkeen ilmenevät aistivääristymien jännöstitilat (hallucinogen persisting perception disorder, HPPD).

Pitkittyneet psykoottiset reaktiot ovat olleet hyvin harvinaisia (alle 1 %), eikä niitä ole uusimmissa, tosin pienissä, tutkimuksissa havaittu lainkaan (11,12). On kuitenkin näyttöä siitä, että psykedeelit voivat laukaista riskiryhmään kuuluville ihmisille psykoottisia jaksoja. Tämä on pyritty ottamaan huomioon uudemmissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa psykoosidiagnoosi ja -alttius ovat olleet ulosrajaustekijöitä (13,14). Psykoosialttiuden arvioinnin vaikeuden vuoksi tämä saattaa olla haitoista ongelmallisista, mikäli psykedeelit tulisivat hoitokäyttöön.

HPPD:n esiintymisen arviointi on osoittautunut vaikeaksi, sillä tarkkoja väestötutkimuksia ei ole tehty (15). HPPD:tä ei ole raportoitu uusimmissa kliinisissä tutkimuksissa, mutta yleisemmin jännöstilojen kaltaisia häiritseviä aistimuutoksia on arvioitu esiintyvän noin 5 %:lla säännöllisesti psykedeelieja käyttäneistä (15).

Yleisimpiä haittoja psykedeelien vaikutuksen aikana ovat olleet kielteiset kokemukset, erityisesti voimakas ahdistus tai pelkotilat (11). Nämä ovat olleet ohimeneviä, ja niitä on pys-

tytty hoitamaan tehokkaasti psykologisilla keinoilla (16).

Kliiniset mahdollisuudet

Uudelleen lisääntynyt kiinnostus psykedeeleitä kumpuaa suurelta osin mahdollisuuksista käyttää niitä psykiatristen häiriöiden hoidossa (2). Useimmin näitä aineita on tutkittu hoitorésistentin masennuksen hoidossa, ja alustavien tulosten mukaan erityisesti psilosybiini lievittää osalla hoidetuista masennusoireita nopeasti ja pitkäkestoisesti. Esimerkiksi eräessä toteutettavuustutkimuksessa (feasibility study) 67 % potilaista oli remissiossa ensimmäisessä arviointipisteessä viikon kuluttua psilosybiinihoidosta ja 48 % potilaista edelleen kolmen kuukauden kuluttua (14).

Potilasmääriltään pienissä kliinisissä tutkimuksissa on saatu positiivisia tuloksia myös esimerkiksi alkoholi- ja nikotiiniriippuvuuden, pakko-oireisen häiriön sekä lähestyvään kuolemaan liittyvän ahdistuksen hoidosta (1). Näitä tutkimustuloksia arvioitaessa tulee pienten otantojen lisäksi ottaa huomioon sekin, että tutkimukset ovat suurelta osin olleet avoimia ja lumekontrolloimattomia. Täydellinen tutkimushenkilöiden sokkouttaminen on psykedeeleiden voimakkaiden tietoisuutta ja havainnointikykyä muokkaavien vaikutusten takia hyvin vaikeaa.

Psykedeelejä tutkitaan nykyään pääasiassa psykedeeleivusteisen terapian muodossa, mikä tarkoittaa yleensä sekä terapeuttien läsnäoloa lääkeaineen antamisen ja sen vaikutuksen aikana että terapeutin tapaamista ennen psykedeele-istuntoa ja sen jälkeen (17). Voimakkaiden psykologisten vaikutusten vuoksi hoitohenkilökunnan läsnäolo psykedeeleiden akuuttien vaikutusten aikana lieenee perusteltua, mutta itse terapiasta, sen tarpeesta tai sen taustateorioista psykedeeleihin yhdistettynä ei ole tieteellistä näyttöä.

LSD:n käyttöä psykoterapian ohella potilaiden lähestyvään kuolemaan liittyvän ahdistuksen hoidossa selvittänyt tutkimus on hyvä esimerkki tutkimuksissa käytetystä hoitokokonaisuudesta (17). Tutkittavat osallistuivat usean kuukauden mittaiseen, kuusi psykoterapi-

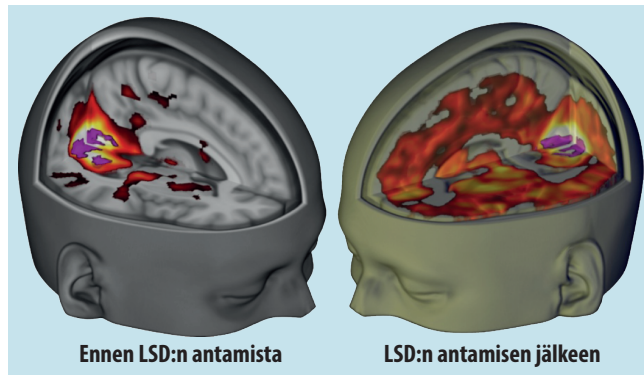
Ydinasiat

- ▶ Psykedeelit eli serotonergiset hallusinoogenit herättävät uutta lääketieteellistä kiinnostusta vuosikymmenien tauon jälkeen.
- ▶ Psykedeeleistä on saatu kiinnostavia kliinisiä tuloksia useiden neuropsykiatristen häiriöiden kuten masennuksen, riippuvuuden ja ahdistuksen hoidossa.
- ▶ Nykykäsityksen mukaan psykedeelit muokkaavat aivojen hermoverkkojen toimintaa ja saattavat vaikuttaa aivojen muovautuvuuteen.
- ▶ Lisätutkimusta psykedeeleiden todellisen tehon varmistamiseksi, haittojen vähentämiseksi ja toimintamekanismien ymmärtämiseksi tarvitaan.

piaistuntoa käsittäneeseen hoitajaksoon. Terapiapistuntojen lomaan sisällytettiin 2–3 viikon välein kaksi istuntoa, joissa käytettiin LSD:tä. Hoitoryhmän LSD-annoksena käytettiin kliinisesti vaikuttavaa 200 µg:n annosta ja verrokiryhmässä 20 µg:n annosta, jolla ei arvioitu olevan hoidollista vaikutusta potilaaseen. Kaksi terapeuttia ohjasi istuntoja, jotka kestivät kahdeksan tuntia ja joihin sisältyi musiikkia sekä lyhyitä keskusteluja. Tutkimuspotilaat jäivät tarkkailuun yön yli, ja heidät kotiutettiin aamulla järjestetyn integraatiokeskustelun jälkeen. Jokaista LSD-istuntoa seurasi kolme integroivaa psykoterapiapistuntoa.

Psykedeeleiterapian kiinnostavimpia havaittuja ominaisuuksia on hoidollisen vaikutuksen jatkuminen vielä pitkään hoitajakson jälkeen. Esimerkiksi edellä kuvatun tutkimuksen potilaita arvioitiin LSD-istuntojen jälkeen yhden viikon, kahden kuukauden ja vuoden päästä järjestetyillä seurantakäynneillä, ja ahdistuksen merkittävä väheneminen oli havaittavissa heti terapian jälkeen sekä edelleen viimeisellä seurantakäynnillä (17).

Psykedeeleillä voi olla yllättäviä käyttömahdollisuuksia psykiatristen häiriöiden lisäksi. Niiden on havaittu muun muassa hillitsevän tulehdusta, minkä lisäksi 5-HT_{2A}-reseptorin



KUVA 2. Toiminnallisten yhteyksien voimistuminen visuaaliselta aivokuorelta LSD:n ottamisen jälkeen. Voimakkuus korreloi positiivisesti koehenkilöiden kokemiin visuaalisiin aistiharhoihin ja tietoisuuden muuttumiseen (23).

aktivoinnin on havaittu lisäävän neuropaattisen kivun yhteydessä kaliumin- ja kloridinyhteiskuljettajaproteiini 2:n (KCC2) määrää selkäytimessä (18). Tämä saattaa liittyä myös siihen, että sekä psilosybiini että LSD pidentävät vaikeasta sarjoittaisesta päänsärystä kärsivien oireettomia jaksoja (19).

Viime vuosina on alettu tutkia mikroannostusta (microdosing). Siinä psykedeelijä käytetään säännöllisesti annoksina, jotka ovat usein vain murto-osan tavanomaisista terapeuttisista annoksista. Mikroannoksia saaneet olivat kyselytutkimuksen perusteella esimerkiksi verrokkiryhmää luovempia ja asenteiltaan positiivisempia, ja vaikutukset saavutettiin ilman havainnointikykyä muokkaavia vaikutuksia (20). Terveillä vapaaehtoisilla toteutettu, sokkoutettu neljän istunnon lumekontrolloitu tutkimus LSD:n mikroannosten akuuteista vaikutuksista paljasti 13 µg:n annoksen olevan sellainen, että koehenkilöt kokevat saaneensa lääkeainetta, joka ei kuitenkaan vaikuttanut mielialaan tai kognitioon (21). Vastaavaa tutkimusta, jossa olisi ollut potilaita tai annostusta olisi toistettu pidempään, ei ole tehty. Kliiniseen lääketutkimukseen perustuvaa näyttöä psykedeelien mikroannosten vaikutuksista ei siksi vielä ole. Mikroannostus on myös psykedeelien huumausaineluokituksen vuoksi laitonta.

Muutoksia aivojen yhteyksissä

Psykedeelien tarkkoja vaikutuksia eri aivoalueisiin ei vielä tunneta. Ihmisillä tehdyistä, erityisesti toiminnallista magneettikuvantamista

hyödyntäneistä tutkimuksista on saatu paljon tietoa mahdollisista vaikutusmekanismeista hermoverkkotasolla (KUVA 2).

Kuvantamiskokeiden tuloksista on päätelty psilosybiinin vähentävän aivojen aktiivisuutta erityisen voimakkaasti tärkeiden yhteyskeskusten alueilla, kuten talamuksessa sekä anteriorisella (ACC) että posteriorisella (PCC) singulaarisella aivokuorella (22). ACC:n ja mediaalisen prefrontaaliaivokuoren (mPFC) aktiivisuuden vähenemisen suuruus korreloi yksilön subjektiivisen kokemuksen voimakkuuden kanssa (23). Psilosybiinin huomattiin heikentävän myös mPFC:n ja PCC:n välistä toiminnallista yhteyttä.

Psykedeelit aiheuttavat käyttäjässään itseyden hajoamiseksi kutsutun tilan (ego-dissolution), jossa raja käyttäjän itsensä ja ulkomaailman välillä alkaa hälvetä (22). Tämän uskotaan liittyvän olennaisen tunnistavan hermoverkon (salience network) toiminnan sekä parahippokampuksen ja retrosplenialisen aivokuoren välisen yhteyden heikkenemiseen (24). Parahippokampuksen ja aivokuoren välisen toiminnallisen yhteyden heikentyessä myös ympäristön syöte tietoisuuteen heikkenee (22). Olennaisen tunnistavan hermoverkon toiminnan voimistumisella ajatellaan olevan tärkeä rooli riippuvuuden synnyssä, joten psykedeelien aiheuttama muutos siinä on eräs mahdollinen mekanismi riippuvuuden hoidossa havaittujen positiivisten vaikutusten taustalla (25).

Edellä mainittujen aktiivisuutta vähentä-

vien vaikutusten lisäksi psykedeelit myös lisäävät toiminnallisia yhteyksiä korkean tason aistikeskusten välillä (25). Esimerkiksi LSD:n on havaittu heikentävän assosiatiivisten mutta lisäävän sensoris-somatomotoristen aivokuorialueiden välisiä yhteyksiä (26). Tästä voi aiheutua muutoksia aivojen normaaliin hierarkiaan, kun korkeammat järjestelmät toimivat itsenäisemmin ilman aistitietoa, eivätkä aistijärjestelmät enää ole normaalilla tavalla riippuvaisia ulkomaailman ärsykkeistä (25). Aistitiedon käsittelyn lisääntyminen ilman assosiatiivisen verkoston aktiivisuuden lisääntymistä saattaa muodostaa tyypillisen psykedeelisen tilan (26).

Psykedeelien farmakologiaa

Psykedeelit imeytyvät lähes täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Keskisuuri LSD-annos on noin 75–200 µg. Huippupitoisuus plasmassa havaitaan noin 1,5 tunnin kuluttua aineen ottamisesta, minkä jälkeen pitoisuus pienenee asteittain vähäiseksi 12 tunnin kuluessa (4,10). Vaikutus alkaa noin tunnin kuluessa ja sen huippu sekä loppuminen noudattelevat pitoisuuksia plasmassa (10).

CYP2D6:n, CYP2E1:n ja CYP3A4:n välityksellä syntyy demetyloitunutta nor-LSD:tä, joka on suunnilleen yhtä aktiivinen serotoniinireseptoreissa kuin LSD (27). Perinnöllisten tekijöiden tai lääkeaineiden yhteisvaikutusten merkitystä LSD:n farmakokineetiikkaan tai -dynamiikkaan ei ole tutkittu.

Psilosybiinin havaittavaan vaikutukseen tarvittava annos on 0,3–0,4 mg/kg (3). Alkaalinen fosfataasi defosforyloi psilosybiinin nopeasti ensikierron aikana vaikuttavaksi psilosiiniksi (28). Psilosiini glukuronoituu ja erittyy munuaisten kautta. Ihmisten plasman psilosiinipitoisuudet vaihtelevat suuresti.

Psykedeelit sitoutuvat keskushermostossa lukuisiin eri välittäjäainereseptoreihin, mutta pääasiallisesti niiden vaikutukset välittyvät serotoniinireseptorien kautta (TAULUKKO). 5-HT₃-reseptoreita lukuun ottamatta 5-HT-reseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä reseptoreja, joiden aktivaation vaikutus kohdesolussa on joko kiihdyttävä tai estävä (4). Psykedeelien päävaikutuskohde on aktivoiva 5-HT_{2A}-resep-

tori, jota esiintyy keskus- ja ääreishermoston lisäksi verihytaleissa ja verisuonten sileässä lihaksessa (1). Psykedeelit toimivat 5-HT_{2A}-reseptorin agonisteina, mikä saa aikaan niiden hallusinogeeniset vaikutukset, ja 5-HT_{2A}-reseptorin antagonisti ketanseriini estää LSD:n ja psilosybiinin vaikutukset koehenkilöihin (29,30).

Psykedeelitoleranssi kehittyy erittäin nopeasti, jo muutaman keskisuuren päivittäisen annoksen jälkeen. Tämä johtuu psykedeelien sitoutumisen aiheuttamasta 5-HT_{2A}-reseptorien ilmentymisen voimakkaasta vähenemisestä (3,4). Toleranssi häviää kuitenkin noin kolmen päivän käyttökätkön jälkeen. LSD:llä ja psilosybiinillä on ristitoleranssia toistensa kanssa, mikä johtuu niiden samankaltaisista reseptori-vaikutuksista (1).

Vaikutukset eri hermovälittäjä-ainejärjestelmiin

Psykedeelien vaikutuksista tiettyihin hermosolupopulaatioihin ja välittäjäainejärjestelmiin ei ole täysin yksimielistä käsitystä. Psykedeelit näyttävät aktivoivan suoraan 5-HT_{2A}-reseptoreita ilmentäviä hermosoluja, jotka puolestaan aktivoivat muun muassa estävien välineuronien alopopulaatioita (31).

LSD on tietävästi ainoa psykedeeli, jolla on tunnettuja suoria vaikutuksia dopamiinijärjestelmään. LSD sitoutuu D₁- ja D₂-reseptoreihin osittaisagonistina ja D₄-reseptoreihin täysagonistina (1). Sitoutumisen kliininen merkitys on epätodennäköinen, koska sitoutumistaipumuksen ero serotoniinireseptoreihin on moninkertainen (TAULUKKO) (32,33). Vaikutus dopaminergisiin hermosoluihin välittyy todennäköisesti suoran D₂-reseptorien aktivoinnin sekä ventraalisen tegmentumin alueen dopaminergisten hermosolujen TA₁-reseptorien (trace amine-associated receptor 1) aktivaation kautta.

Tämän lisäksi LSD vaikuttaa dopamiinin vapautumiseen myös pääasiallisen vaikutuskohteen, 5-HT_{2A}-reseptorien kautta. Reseptorin aktivaatio estää dopaminergisia hermosoluja, jolloin dopamiinin vapautuminen vähenee. Rottatutkimuksessa pienet LSD-annokset vähensivät 5-HT-hermosolujen aktiivisuutta ja

TAULUKKO. Psykedeelien ja valittujen huumausaineiden reseptoriprofiilien vertailua (32,33).

Vaikutuskohde	Serotoniini	LSD	Psilosiini	DMT	MDMA	Kokaiini
5-HT _{1A} -reseptori	++++	++++	+	+	–	–
5-HT _{1B} -reseptori	++++	++++	+	+	–	–
5-HT _{1D} -reseptori	++++	n/a	++	++	–	–
5-HT _{1E} -reseptori	+++	++	n/a	+	–	–
5-HT _{2A} -reseptori	++	++++	+	+	–	–
5-HT _{2B} -reseptori	+++	++	+++	+	+	–
5-HT _{2C} -reseptori	++++	+++	++	+	–	–
5-HT ₃ -reseptori	+	n/a	–	n/a	–	–
5-HT _{5A} -reseptori	+	+++	++	–	–	–
5-HT ₆ -reseptori	++	+++	++	+	–	–
5-HT ₇ -reseptori	+++	+++	+++	+	–	–
α1A/B-reseptori	n/a	n/a	–	n/a	–	–
α _{2A} -reseptori	n/a	++	–	n/a	–	–
α _{2B} -reseptori	n/a	n/a	–	n/a	–	–
α _{2C} -reseptori	n/a	n/a	–	n/a	–	–
β ₁ -reseptori	n/a	+	–	n/a	–	–
β ₂ -reseptori	n/a	+	n/a	n/a	–	–
D ₁ -reseptori	n/a	+	–	n/a	–	–
D ₂ -reseptori	n/a	+	–	n/a	–	–
D ₃ -reseptori	n/a	++	–	n/a	–	–
D ₄ -reseptori	n/a	++	–	n/a	–	–
D ₅ -reseptori	n/a	+	–	n/a	–	–
H ₁ -reseptori	n/a	–	+	n/a	–	–
SERT	+	n/a	–	n/a	+	+
DAT	–	n/a	n/a	n/a	–	+
NET	+	n/a	n/a	n/a	+	+

Aineiden sitoutumisvoimakkuus reseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin on kuvattu vaikutuskohdan lääkeainepitoisuudesta riippuvaisella affiniteettivakio K_i :lla (pienempi K_i -arvo, voimakkaampi sitoutuminen). K_i -arvot: ++++ = 1–5 nM, +++ = 5–10 nM, ++ = 10–100 nM, + = 100–1 000 nM, – = yli 1 000 nM, n/a = ei tutkittua tietoa
 DAT = dopamiininkuljettajaproteiini, DMT = dimetyylitryptamiini, LSD = lysergihapon dietyyliamidi, MDMA = 3,4-metyyleeni-dioksimetamfetamiini, NET = noradrenaliininkuljettajaproteiini, SERT = serotoniininkuljettajaproteiini

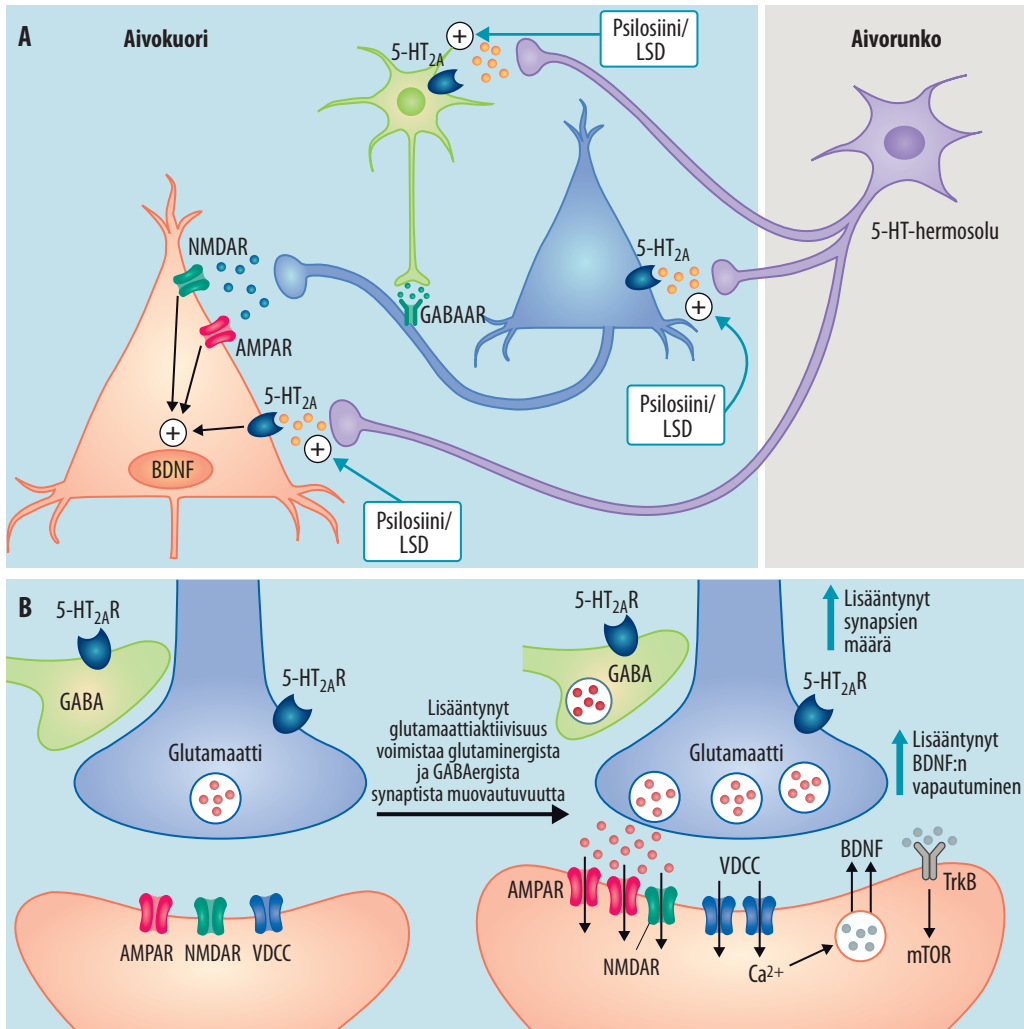
vasta suuremmat annokset saivat aikaan ventraalisen tegmentumin alueen dopaminergisen aktiivisuuden vähenemistä, jota välittivät edellä mainittujen reseptorien lisäksi myös 5-HT_{1A}-reseptorit (34).

Näiden tulosten pohjalta on epätodennäköistä, että LSD:n vaikutukset välittyisivät dopamiinijärjestelmän kautta. Psykedeeleillä ei yleensä näytä olevan suoraa vahvistavaa vaikutusta aivojen palkkiojärjestelmiin, varsinkin dopaminergisiin mekanismeihin, joiden aktivaatio liittyy olennaisesti riippuvuuden syntyyn (35).

Psykedeelit saavat aikaan myös voimakasta

glutamaatin vapautumista, jolloin aivoihin syntyy hyperglutaminerginen tila. Metabotrooppisten mGlu₂-glutamaattireseptorien salpauksen on havaittu vähentävän psykedeelien aiheuttamia näköaistinmuutoksia. Psykedeelit eivät kuitenkaan vaikuta suoraan mGlu₂- tai mGlu₃-reseptorien agonisteina, vaan niiden vaikutusten oletetaan välittyvän 5-HT_{2A}-reseptorien kanssa muodostuvan dimeerin välityksellä (1).

Psykedeelit säätelevät myös aivokuoren gamma-aminovoihappo (GABA) -välineuroneita sitoutumalla niiden 5-HT_{2A}-reseptoreihin (1). GABA-solujen toiminnan lisääntymisellä on merkitystä erityisesti prefrontaaliaivokuorella,



KUVA 3. Psykedeelien oletettuja vaikutuksia etuaivokuoren hermoverkostossa ja synapsien muovautumisessa (37,38). Psykedeelit sitoutuvat aivokuoren pyramidisoluja aktivoiviin 5-HT_{2A}-reseptoreihin ja lisäävät näin glutamaatin vapautumista (A). Lisääntynyt glutamaattipitoisuus voi johtaa AMPA-reseptorien aktivaation kautta solunsisäisen aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) vapautumiseen ja tämän vaikutuksia välittävän TrkB-reseptorin signaloinnin lisääntymiseen (B). Nämä mekanismit puolestaan johtavat synaptisten toimintojen voimistumiseen sekä hermojen välisten yhteyksien voimistumiseen. Psykedeelien tiedetään lisäävän myös estävien GABAergisten solujen toimintaa paikallisesti, vaikka kokonaisuudessaan vaikutuksen oletetaan olevan aktivoiva. Toimintamekanismien tuntemus perustuu toistaiseksi alustaviin prekliinisiin tutkimuksiin, eikä kaikista yksityiskohdista vielä ole täyttä varmuutta.

AMPA = alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihapporeseptori, BDNF = aivoperäinen hermokasvutekijä, GABA = gamma-aminovoihappo, mTOR = sirolimuusin mekaaninen kohde, NMDAR = N-metyyli-D-asparagiinihapporeseptori, VDCC = jänniteriippuvainen kalsiumkanava

jossa estävä GABAerginen transmissio vähentää hermosolujen aktiivisuutta tasapainottamalla lisääntynyttä glutaminergista aktiivisuutta.

Vaikka psykedeelien molekulaarisista ja solutason mekanismeista tiedetään varsin paljon, on edelleen epäselvää, miten eri järjestelmien yhteistoiminta saa aikaan kokonaisvaikutuksen.

Voimistunut muovautuvuus

Psykedeelien mahdollisten, varsinkin pitkäaikaisten, hoidollisten ominaisuuksien taustamekanismiksi on ehdotettu niiden kykyä voimistaa aivojen muovautuvuutta (KUVA 3) (2,36–38). Esimerkiksi LSD:n ja dimetyyli-

tryptamiinin on prekliinisissä kokeissa havaittu lisäävän hermosolujen haarakkeiden kasvua ja tuojahaarakkeiden okasten määrää sekä voimistavan hermosolujen välisiä synaptisia yhteyksiä ketamiinin tavoin (39).

Havaittujen muutosten oletetaan johtuvan 5-HT_{2A}-signaaloinnin aikaansaamasta lisääntyneestä glutamaatin vapautumisesta ja glutamaatin alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-iso-katsoli-4-propionihappo (AMPA) -reseptorien toiminnan voimistumisesta. AMPA-reseptorien toiminnan tehostuminen puolestaan johtaa useiden hermosolujen kasvuun ja rakenteellisiin muutoksiin liitettyjen solunsisäisten viestireittien muutoksiin, erityisesti aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) ja sen TrkB-reseptorin sekä mTOR-kinaasiproteiinin toiminnan voimistumiseen (39).

Muovautuvuuden mekaaniset yksityiskohdat sekä yleistettävyyden vaativat kuitenkin huomattavasti lisätutkimusta. Sama pätee muovautuvuuden ja mahdollisten hoidollisten vaikutusten väliseen yhteyteen, sillä voimistunut hermosolujen muovautuvuus itsessään ei todennäköisesti ole hyödyllinen eikä haitallinen ilmiö vaan lisää hoidon aikaisen ympäristön merkitystä (40).

Lopuksi

Mielenkiintoisista tuloksista ja laajasta mediahuomiosta huolimatta lääketieteellinen psykedelitutkimus on edelleen alkuvaiheessa. Tähänastiset tulokset antavat viitteitä hoidollisista ominaisuuksista, mutta tutkimukset ovat olleet otannoiltaan pieniä ja asetelmiltaan usein avoimia ja kontrolloimattomia, minkä takia ne ovat toistaiseksi riittämättömiä kuvastamaan psykedelien todellista vaikuttavuutta ja turvallisuutta. Onkin mahdollista, että potilasmäärien suu-

rentuessa tutkimuksissa havaittavat efektit koot pienenevät ja haittavaikutushavaintojen määrä lisääntyy. Myös aineiden vaikutusten taustalla oleva neurobiologisten mekanismien kokonaisuus on edelleen epäselvä ja vaatii lisätutkimusta.

Varauksista huolimatta havaitut hoidolliset tulokset ovat kiinnostavia ja kannustavat syvällisempään tutkimukseen. Psykedeelien toimintamekanismien nykyistä parempi tunteminen voi avata mielenkiintoisia mahdollisuuksia esimerkiksi lääkekehitykselle. Vaikka psykedeelien ei koskaan tule kaikille sopivia ihmelääkkeitä, niiden tutkimus on tieteellisesti tärkeää ja voi avata uutta ymmärrystä vaikutusmekanismeihin sekä parhaassa tapauksessa toimia välivaiheena uusien, parempien hoitojen kehittämiseen. ■

ELINA HYNINEN, LK

ESA R. KORPI, LT, farmakologian professori

LAURI ELSILÄ, proviisori, väitöskirjatutkija

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, farmakologian osasto

Twitter: @LauriElsila

RAFAEL MOLINER, FM, väitöskirjatutkija

Helsingin yliopisto, neurotieteen tutkimuskeskus, HiLIFE

Twitter: @RafaelMoliner

JESPER EKELUND, LT, psykiatrian erikoislääkäri, psykiatrian professori, toimialajohtaja

Turun yliopisto ja TYKS, psykiatria

SIDONNAISUUDET

Elina Hyninen: Ei sidonnaisuuksia

Esa Korpi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kustannus Oy Duodecim Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia -oppikirjan toimittaja)

Lauri Elsila: Luottamustoimet (1/2019 – Suomen Proviisoriyhdistys ry, hallituksen jäsen, 1. varapuheenjohtaja)

Rafael Moliner: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boehringer Ingelheim Fonds (BIF) travel grant for a course at EMBL, Heidelberg)

Jesper Ekelund: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

SUMMARY

Psychedelics: clinical possibilities and biological mechanisms

Psychedelics have attracted renewed interest in neuroscience and psychiatry during the last decade. Small clinical studies have shown that psychedelics have potential therapeutic effects in patients with disorders of depression, anxiety and addiction. Psychedelic drugs act as agonists of 5-HT_{2A} receptors while the total effect is conveyed by functional changes in several neurotransmitter systems. On systems-level, they decrease the activity in central communication hubs of the brain and increase the functional connectivity of several cortical areas. Psychedelics might also induce a state of enhanced neuroplasticity.

KIRJALLISUUTTA

- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016;68:264–355.
- Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, ym. Psychedelic drugs in biomedicine. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:992–1005.
- Johnson MW, Griffiths RR. Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics* 2017;14:734–40.
- Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, ym. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:295–314.
- Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Sci Int* 2018;284:141–5.
- Dyck E. Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can J Psychiatry* 2005;50:381–8.
- Larsen JK. Neurotoxicity and LSD treatment: a follow-up study of 151 patients in Denmark. *Hist Psychiatry* 2016;27:172–89.
- Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:285–98.
- Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, ym. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235:505–19.
- Dolder PC, Schmid Y, Steuer AE, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56:1219–30.
- Studerus E, Kometer M, Hasler F, ym. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 2011;25:1434–52.
- Gasser P, Holstein D, Michel Y, ym. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:513–20.
- Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:877–83.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, ym. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:619–27.
- Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A review of hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and an exploratory study of subjects claiming symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;36:333–60.
- Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, ym. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218:649–65.
- Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol* 2015; 29:57–68.
- Bos R, Sadlaoud K, Boulenguez P, ym. Activation of 5-HT_{2A} receptors upregulates the function of the neuronal K-Cl cotransporter KCC2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:348–53.
- Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology* 2006;66:1920–2.
- Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, ym. Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:731–40.
- Bershad AK, Schepers ST, Bremner MP, ym. Acute subjective and behavioral effects of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy human volunteers. *Biol Psychiatry* 2019;86:792–800.
- Lebedev AV, Lovden M, Rosenthal G, ym. Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp* 2015;36:3137–53.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, ym. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2138–43.
- Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, ym. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:4853–8.
- Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, ym. Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Curr Biol* 2016;26:1043–50.
- Preller KH, Burt JB, Ji JL, ym. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. *eLife* 2018;7. DOI: 10.7554/eLife.35082.
- Luethi D, Hoener MC, Krahenbuhl S, ym. Cytochrome P450 enzymes contribute to the metabolism of LSD to nor-LSD and 2-oxo-3-hydroxy-LSD: implications for clinical LSD use. *Biochem Pharmacol* 2019;164:129–38.
- Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:17–33.
- Preller KH, Herderer M, Pokorny T, ym. The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol* 2017;27:451–7.
- Kometer M, Schmidt A, Jancke L, ym. Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on alpha oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *J Neurosci* 2013;33:10544–51.
- Martin DA, Nichols CD. Psychedelics recruit multiple cellular types and produce complex transcriptional responses within the brain. *EBioMedicine* 2016;11:262–77.
- Roth BL, Lopez E, Patel S, ym. The multiplicity of serotonin receptors: uselessly diverse molecules or an embarrassment of riches? *Neuroscientist* 2000;6:252–62.
- Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, ym. Mechanisms of action and persistent neuroplasticity by drugs of abuse. *Pharmacol Rev* 2015;67:872–1004.
- De Gregorio D, Posa L, Ochoa-Sanchez R, ym. The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT_{1A}, D₂ and TAAR1 receptors. *Pharmacol Res* 2016;113:81–91.
- Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760–73.
- Kohtala S, Järventausta K, Rantamäki T. Neurobiologiste ilmiöt nopean masennuslääketeosten taustalla. *Duodecim* 2018; 134:1905–12.
- Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:642–51.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, ym. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016;22:238–49.
- Olson DE. Psychoplastogens: a Promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci* 2018; 12:1179069518800508.
- Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:339–51.